

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

Présentée par Eluzor HANNA

Né le 19 Mars 1904, à Varsovie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de la

PRÉVENTION ET DU TRAITEMENT
DES ACCIDENTS DE L'AUROTHÉRAPIE

Président de Thèse : M. Léon BERNARD, Professeur

LES PRESSES MODERNES

45, Rue de Maubeuge, 45

PARIS

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

Présentée par Eluzor HANNA

Né le 19 Mars 1904, à Varsovie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de la

PRÉVENTION ET DU TRAITEMENT
DES ACCIDENTS DE L'AUROTHÉRAPIE

Président de Thèse : M. Léon BERNARD, Professeur

LES PRESSES MODERNES

43, Rue de Maubeuge, 43

PARIS

1931



A LA CHÈRE MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A CELLE QUI FUT MA SECONDE MÈRE

*Faible témoignage de reconnaissance
et d'affection.*

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'ÉTUDES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Professeur de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Laënnec
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de notre thèse*

Hommage et profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui nous a inspiré cette thèse
et dont le bienveillant accueil fut si précieux*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HINAULT

Qui nous a guidé au cours de ce travail

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

- A Monsieur le Professeur SERGENT.
- A Monsieur le Professeur GOSSET.
- A Monsieur le Professeur RATHERY.
- A Monsieur le Professeur agrégé OKINCZYC.
- A Monsieur le Professeur NOBECOURT.
- A Monsieur le Docteur HALBRON.
- A Monsieur le Professeur GUILLAIN.
- A Monsieur le Professeur agrégé CATHALA.
- A Monsieur le Professeur LEGUEU.
- A Monsieur le Professeur TEISSIER.
- A Monsieur le Professeur CLAUDE.
- A Monsieur le Professeur TERRIEN.
- A Monsieur le Professeur SEBILEAU.
- A Monsieur le Docteur LORTAT-JACOB.

I. -- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 CHAILLEY-BERT. . . Physiologie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BENARD (Henri). Pathologie médicale.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. . . Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE. Anatomie.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 HAZARD. . . . Pharmacologie.
 MILLOT Histologie.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON Histologie.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIÉDELÈVRE. Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL. . Obstétrique.
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.
 LEVAIN Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
CHIRAY.		CHEVASSU.	
DEBRE.		HEITZ-BOYER.	
DUVOIR.		MATHIEU.	
FIESSINGER.		MOCQUOT.	
LAIGNEL-		PROUST.	
LAVASTINE.		SCHWARTZ.	
		LE LORIER.	
LEVY-SOLAL.	} Clinique obstétricale.		
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du Cours de chirurgie orthopé- dique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Tracer un aperçu historique des phénomènes toxiques observés au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or, cela équivaldrait à donner un aperçu historique de l'aurothérapie elle-même. Dès le début de son application, alors que les effets curateurs de l'aurothérapie étaient encore fort discutés, ses effets toxiques étaient certains et incontestables. « Les réactions que provoquent les sels d'or — dit Mollard — furent découvertes avant leur action. » Il rappelle l'étude expérimentale de Gilbert et Deval faite en 1906 du thiosulfate double d'or et de sodium, qui démontra des lésions profondes des reins des animaux. Les mêmes constatations furent confirmées dix-huit ans plus tard dans un laboratoire de Copenhague où les animaux soumis à l'expérimentation par le même produit moururent de graves accidents avec des lésions profondes des reins. Cette toxicité des sels d'or avait été d'ailleurs confirmée lors de l'application de l'aurothérapie dans le traitement de la tuberculose humaine.

Nous n'avons pas la prétention de vouloir rappeler dans l'introduction de ce travail les travaux innombrables parus sur le sujet de cette étude ou d'énumérer même les diverses opinions des plus éminents phtisio-logues sur la nature et la pathogénie des accidents causés par l'aurothérapie.

L'auro-thio-sulfate de sodium fut découvert par deux chimistes français, Fordos et Gélis, en 1845. Charles

Mayer, dans sa thèse, remonte à l'époque de Paracelse, qui en 1526, soignait déjà la phtisie par les sels d'or. Depuis cette époque l'étude expérimentale chimiothérapique fut reprise par plusieurs expérimentateurs. Le perfectionnement de la constitution chimique des composés d'or fut aussi tenté à différentes époques. Robert Koch étudia l'action nocive du cyanure double d'or et de sodium. On expérimenta ensuite l'aurocanthan. Le crysolgan fut employé en Allemagne. Ce ne fut qu'en 1924, lors de la publication des travaux de Mollgaard, que l'étude chimiothérapique des sels d'or souleva une vive émotion dans le monde entier et suscita de nombreuses recherches dans différents pays. Cette fois-ci la sanocrysine danoise vint à l'ordre du jour ; expérimentée par Mollgaard, essayée cliniquement pour la première fois par Knud Secher, ensuite par Wurtzen, Graversen, Permin, Strondgaard et Knud Faber, ce produit fut réputé par tous les médecins danois comme un traitement spécifique de la tuberculose pulmonaire. Mais les médecins danois étaient loin de considérer la sanocrysine comme un produit inoffensif et ils ne cachaient pas les accidents graves et redoutables qu'ils voyaient parfois apparaître au cours du traitement.

Rappelons quelques faits, en France, relatifs à la nocivité de cette nouvelle chimiothérapie.

La Commission d'Etude nommée par la Section d'Etudes Scientifiques de la Tuberculose a communiqué dans la séance du 9 janvier 1926 les résultats des premiers essais cliniques des sels d'or. Ces essais ont été faits par Léon Bernard, Emile Sergent, E. Rist et Fernand Bezançon. Les malades soumis au traitement étaient des malades graves atteints de formes unilatérales ou bilatérales étendues. Les résultats avaient paru très peu

encourageants. Les conclusions assez contradictoires issues de ces recherches étaient loin de considérer les sels d'or comme un médicament spécifique de la tuberculose pulmonaire contrairement à ce que proclamaient Mollgaard et les autres médecins danois. Mais tandis que les opinions divergeaient sur la valeur thérapeutique des sels d'or, tous les auteurs furent effrayés par les manifestations d'intolérance et même par des accidents graves accasionnés par le traitement. Tous constatèrent des phénomènes d'intolérance survenant immédiatement après l'injection. Ces phénomènes étaient dans la plupart des cas assez bénins et si pénibles qu'ils fussent n'étaient pas de nature à faire repousser l'aurothérapie. Mais, outre ces réactions immédiates, d'autres accidents plus ou moins tardifs furent notés et bien que dans plusieurs cas on ne pouvait pas démontrer que les accidents étaient dus au médicament, néanmoins l'apparition des phénomènes toxiques au cours des injections ne plaidait guère en faveur de la responsabilité du médicament.

Léon Bernard rapporta un cas de méningite tuberculeuse qui emporta un malade atteint de tuberculose ulcéro-caséreuse chronique bilatérale, mais très peu évolutive et sans grands signes d'activité lésionnelle. « Coïncidence ou relation de cause à effet. » Dans un autre cas du même auteur un malade atteint de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséreuse en pleine poussée évolutive avec fièvre élevée et mis au traitement fait brusquement à la 11^e injection une ascension thermique à 40° accompagnée d'un état adynamique avec amaigrissement brutal et déshydratation, puis apparaissent des phénomènes paralytiques de la nuque et des bras, un signe de Kernig avec liquide céphalo-rachidien normal et sans

albuminurie. Après huit jours de ce tableau clinique aussi singulier qu'impressionnant le malade meurt et à l'autopsie on trouve des gros reins blancs d'aspect amyloïde. Or il sembla donc s'agir d'une néphrite toxique.

Mais d'autres accidents certainement dus aux sels d'or vinrent assombrir les résultats de cette chimiothérapie. Ceux-ci, immédiats ou tardifs, furent extrêmement variables par leur physionomie, leur gravité et leur fréquence ; des accidents de choc, des troubles digestifs, des complications rénales, cutanées et autres. Léon Bernard observa le cas d'une néphrite qui a pris brutalement des caractères d'acuité extrêmement graves mais sans coexistence d'aucun signe d'insuffisance rénale : ni signes de chlorurémie, ni signes d'azotémie, ni même d'albuminurie ; cependant dans un cas, légère élévation de la constante d'Ambard. Après la mort l'autopsie montra de gros reins blancs. Parmi les réactions cutané-muqueuses Léon Bernard nota des érythèmes parfois intenses morbiliformes et scarlatiniformes, des érythrodermies, ces exanthèmes coexistant parfois avec de l'énanthème buccal pouvant aller jusqu'à la production d'exulcérations palatines ou de rhagades aux commissures, très douloureuses ; un cas de stomatite érythémato-pultacée avec glossite marginale ulcéreuse extrêmement douloureuse.

Sergent nota, parmi les résultats des essais sur 13 malades, un cas d'aggravation très nette et rapide avec intolérance au médicament si prononcée dès le début, que le traitement dut être interrompu après 6 gr. 50. Dans les trois autres cas l'aggravation porta surtout sur l'état local des lésions pulmonaires. En outre, un cas de néphrite véritable avec azotémie transitoire fut ob-

servé. Dans les cas où l'autopsie a pu être faite, alors même que les malades n'avaient présenté qu'une albuminurie simple, l'examen histologique des reins a montré des lésions de néphrite toxique du type de celles qu'on constate dans les intoxications métalliques.

Rist rapporta, outre les réactions immédiates bénignes et des troubles digestifs, un cas de collapsus cardiaque mortel après la troisième injection ; quatre cas de dermatites exfoliatrices ou eczématiformes généralisées, analogues à celles que l'on rencontre au cours d'autres intoxications métalliques ou de l'arsénobenzothérapie.

Bezançon rapporta aussi des incidents immédiats, des érythèmes sanocrysiens et des érythrodermies ; dans un cas l'érythrodermie s'est compliquée d'un ictère toxique, franc avec coloration des téguments et des muqueuses et présence dans les urines des pigments et sels biliaires ; dans un cas cet ictère a été suivi d'un processus de caséification étendue, à évolution rapide, chez une femme traitée pour une forme fibro-caséuse lente.

De telles surprises désagréables, si nombreuses par rapport au petit nombre de malades soumis au traitement, ont naturellement compromis la réputation de l'aurothérapie au début de son emploi en France. Et, quoique cette nouvelle chimiothérapie semblait pleine d'avenir, la plupart des médecins français abandonnèrent la méthode.

Mais, grâce à la ténacité de Léon Bernard et de Dumarest, la confiance n'a pas disparu complètement en France et on observa par la suite dans de multiples cas des effets étonnamment favorables. De nouveaux horizons furent ouverts, de nouvelles recherches furent engagées et créèrent une nouvelle base pour les discus-

sions sur l'efficacité et les indications de l'aurothérapie. De nouvelles conceptions se préparaient aussi pour trouver la méthode qui éviterait les effets nocifs des sels d'or. Les doses du début, indiquées par les médecins danois, étaient des doses élevées ; il vint tout naturellement à l'esprit qu'en diminuant les doses on allait aussi diminuer la fréquence et la gravité des accidents.

Léon Bernard et Charles Meyer publièrent en 1929 leurs résultats de quatre années d'expérience du traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. Ils conclurent qu'il fallait distinguer deux catégories de malades : Les malades fébriles, chez lesquels les fortes doses sont indiquées pour l'efficacité du traitement, sont, d'après eux, moins exposés aux risques d'accidents sous l'influence des fortes doses que les malades apyrétiques.

Dumarest et Mollard crurent aussi que l'emploi des petites doses était le meilleur procédé pour éviter les accidents graves et qu'avec cette méthode « les complications méritent plus le nom d'incidents que le nom d'accidents ».

Tout récemment Ameuille et Hinault croient au contraire que les accidents d'intolérance n'ont pas augmenté de fréquence ni d'importance avec les doses. Mais ils pensent que diminuer la quantité d'or injecté c'est diminuer les chances de guérison et d'amélioration.

Les problèmes posés par les accidents de l'aurothérapie sont si nombreux qu'il ne nous est pas possible d'en donner une revue même incomplète. L'expérience de chaque jour modifie sans cesse nos idées à ce sujet. Il ne nous a pas paru dénué d'intérêt d'étudier en détail les moyens les plus efficaces d'éviter d'abord et de guérir ensuite les accidents d'une chimiothérapie nouvelle.

PATHOGÉNIE

Sans entrer dans les détails de l'étude pathogénique des accidents de l'aurothérapie nous voulons simplement rappeler les deux théories principales qui tendent à expliquer ces manifestations.

D'après celle de Mollgaard et des auteurs danois, la sanocrysine aurait des propriétés bactéricides à l'égard des bacilles de Koch, qu'elle détruirait en masse dans l'organisme, mettant ainsi en liberté des doses considérables de toxines. Ces auteurs attribuèrent donc aux accidents provoqués par les sels d'or une nature tuberculinotoxique. Cette théorie fut réfutée par de nombreuses expériences et sembla, d'ailleurs, infirmée par plusieurs constatations cliniques.

Les médecins français n'admettaient pas volontiers la théorie tuberculinotoxique des accidents qu'ils considéraient unanimement comme une intoxication métallique. Le Blanc constata d'ailleurs l'apparition des réactions thermiques, des albuminuries, des exanthèmes, chez des pneumoniques, des cancéreux ou des ganglionnaires traités par le thiosulfate d'or et de sodium. De même Fournier et Mollaret démontrèrent que des réactions identiques à celles des tuberculeux avaient été obtenues chez les syphilitiques au cours des essais de traitement par les sels d'or. Mollard fonde sa conception

sur les caractères physico-chimiques des sels d'or. « La sanocrysine, la thiocrysine ou l'allocrysine, sont des atomes de métal incorporés dans un radical soufré. Produits cristalloïdes, elles sont susceptibles de provoquer des précipitations colloïdales. » Mollard croit donc « que les accidenets relèvent de trois facteurs ; il faut considérer le rôle de l'or, le rôle du soufre et le rôle du déséquilibre physique » ; il attribue certains accidents au rôle de l'atome or, tels que la stomatite, l'albuminurie, les accidents cutanés et les troubles digestifs ; les autres au radical soufré, tels que la réaction thermique, les accidents pulmonaires ; le déséquilibre physique serait plutôt le facteur essentiel des accidents immédiats de l'injection. Ces réactions immédiates des sels d'or seraient d'ailleurs analogues aux réactions immédiates de l'arsenobenzol ainsi qu'à toutes celles qui peuvent se déclencher à la suite de l'introduction dans le système sanguin, d'une substance cristalloïde quelconque en solution concentrée.

Il semble donc que la pathogénie des accidents des sels d'or comporte plusieurs facteurs. Mais nous soulignons une fois de plus que la théorie tuberculinotoxique des accidents des sels d'or fut réfutée dès le début en France. D'où il résulta que le sérum antituberculinique préparé par les Danois et préconisé comme un moyen préventif et curatif des accidents ne fut jamais utilisé en France ; fait important pour le sujet de notre étude. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

ACCIDENTS DE L'AUROTHÉRAPIE

Nous voulions donner une revue brève, mais aussi complète que possible, des différents accidents de l'aurothérapie. M. Ameuille a bien voulu mettre à notre disposition 169 observations de malades traités dans son service à l'Hôpital Tenon par les sels d'or. Nous avons trouvé naturellement dans ces observations plusieurs cas d'accidents, mais ils étaient loin de constituer cette gamme étendue des réactions médicamenteuses ; presque tous étaient des incidents bénins et passagers ; les accidents plus graves étaient très rares. Nous avons donc cherché dans les autres travaux et publications parus jusqu'à présent et c'est là que nous avons trouvé le compte-rendu de tous les accidents possibles. Nous tâcherons d'énumérer les principaux d'entre eux.

CLASSIFICATION

I. — ENUMÉRATION

- A) Accidents généraux de choc.
- B) Accidents cutanéomuqueux.
- C) Accidents gastro-intestinaux.
- D) Accidents rénaux.
- E) Accidents nerveux réflexes.
- F) Autres accidents.

A) *Accidents généraux de choc*

Ces accidents varient énormément suivant leur fréquence, leur gravité, leur nature et leur physionomie. Généralement ils ne constituent que des incidents sans gravité mais dans des cas rares ils peuvent prendre, dès le début de leur apparition, une allure brutale et créer un état très grave qui peut aboutir dans des cas exceptionnels à la mort.

Ils peuvent apparaître immédiatement après l'injection, quelques fois même après l'administration de quelques gouttes du médicament, ou bien ils apparaissent en quelques minutes, en une demie heure ou même dans les 4 heures consécutives à l'injection. Ils apparaissent généralement dès la première injection et, tantôt ils rétrocedent pour ne plus apparaître, tantôt ils se répètent plus ou moins régulièrement aux injections ultérieures ; plus rarement ils apparaissent pour la première fois au milieu d'une série et dans des cas exceptionnels, même à la fin. Ils se manifestent tantôt par des symptômes isolés, tantôt par des symptômes associés les uns aux autres et créent ainsi un syndrome complexe.

Avant d'énumérer les symptômes isolément citons quelques cas de choc, réalisant des tableaux cliniques plus complets et caractéristiques.

Citons Knud Faber : « Le patient accuse une sensation de malaise général. Il devient pâle. Il est pris de sueurs. En même temps, la courbe thermique s'abaisse brusquement, tombe à 37° ou plus bas encore. Le pouls se fait rapide et mou. Les bruits du cœur sont sourds, mal frappés et du côté de l'état général, on observe dans

les symptômes du collapsus cardiaque. » Ellis rapporta l'histoire d'un malade qui après deux injections d'un gramme pratiquées à 24 heures d'intervalle devint dyspnéique, et cyanosé ; à l'oedème aigu succéda la mort. Dans un cas de Rist, immédiatement après la troisième injection la malade se trouva dans « un état de shock excessivement violent, elle devint très pâle, elle fut couverte de sueurs, elle se plaignit d'une diarrhée profuse ; le pouls à 124 était petit et mal frappé, sa température montait à 39°9 ; la malade fut cyanosée, les bruits cardiaque s'assourdirent. Le lendemain le pouls battit à 130 ; la respiration était à 60, la température à 36°6 ; les poumons étaient encombrés de râles d'oedème. En 48 heures, elle succomba au collapsus cardiaque, malgré les toni-cardiaques et l'oxygène à haute dose. » Léon Bernard note des cas où « le sujet se plaint d'un vif malaise ; sa face devient rouge, turgescence, avec les yeux brillants et injectés, et cet aspect s'accompagne d'une céphalée plus ou moins marquée ; en même temps qu'une saveur métallique dans la bouche, un état nauséux se déclare, ordinairement suivi de vomissements ; ceux-ci se répètent un certain nombre de fois ; puis apparaît inconstamment la diarrhée, qui survit ordinairement aux autres manifestations, lesquelles ne durent que de quelques heures à une journée. Dans le même délai, précédée souvent d'un frisson, la température s'est élevée à 39°, 40°, pour s'abaisser aussitôt, traçant un clocher aigu sur le graphique ; ces clochers interrompent à chaque injection, par une ascension chaque fois moins haute, la courbe dégressive que l'on voit dans les cas favorables. »

Réactions thermiques : ces réactions sont très fréquentes ; on peut observer de l'hypothermie, mais gé-

néralement c'est l'hyperthermie qui se manifeste ; elle peut être légère et peut dans d'autres cas monter jusqu'à 40° ; généralement passagère elle devient rarement de longue durée. Mollard distingua 4 types d'élévation thermique : le type en clocher solitaire ; le type en clochers répétés ; le type en plateau court correspondant à une ascension brusque de la température, qui se maintient pendant deux ou trois jours ; et le type en plateau prolongé correspondant à une durée plus longue d'une température élevée.

Les phénomènes syncopaux sont observés ; ce sont tantôt des menaces de syncope, tantôt des syncopes vraies ; dans d'autres cas il ne s'agit pas de syncopes vraies, mais de lipothymies peut être émotives.

Le collapsus cardiaque se déclenche rarement ; nous avons déjà rapporté un cas observé par Rist de collapsus cardiaque mortel. Des accidents pareils sont exceptionnels, mais quelques fois survient un malaise général accompagné d'angoisse et de tachycardie.

Troubles vaso-moteurs : Chez les uns ce sont des troubles vaso-constricteurs avec sensation d'engourdissement dans les membres ou sensation de refroidissement général ; chez les autres ce sont des troubles vasodilatateurs qui apparaissent immédiatement après ou dans la demie heure consécutive à l'injection : le malade se plaint alors d'un vif malaise, sa face devient rouge, turgescence, les yeux brillants et injectés.

Nausées : des sensations nauséuses peuvent apparaître et persistent parfois plusieurs jours.

Inappétence passagère ou persistante peut entraîner consécutivement une chute de poids.

Vomissements : ce sont des manifestation plus fréquentes.

Diarrhée : elle est très fréquente ; parfois unique, parfois répétée.

Choc buccal : Villaret, Imbert et Justin Bezançon rapportent des cas qui rappellent un phénomène semblable observé au cours du traitement bismuthique intraveineux ; les malades se plaignent « d'un goût métallique » assez prononcé dans les minutes qui suivent l'injection.

Signes réflexes : quelquefois immédiatement après l'injection, ou même pendant l'injection les malades subissent des vomissements, des nausées plus ou moins intenses ou plus exceptionnellement ils éprouvent une sensation de constriction à la gorge analogue à celle que l'on observe lorsqu'on injecte par voie intraveineuse le chlorure de calcium, mais moins intense.

Manifestations humorales : Bezançon a recherché ces manifestations et a noté : a) la chute de la pression artérielle dans les deux heures qui suivent l'injection (2 à 3 centimètres de Hg) ; b) l'inversion de la formule sanguine vers la mononucléose (65 polynucléaires à 47 en moyenne). L'auteur a comparé ce choc au choc hémoclasique de Vidal.

B) *Accidents cutanéomuqueux*

Sous le terme d'aurides, Lebeuf et Mollard désignent les accidents cutanéomuqueux qui surviennent au cours de l'aurothérapie. Nous nous basons sur leurs travaux pour classer ces accidents :

1° *Accidents muqueux* : Les sels d'or peuvent déclencher des stomatites. Le mercure, le plomb, le bismuth peuvent provoquer des accidents semblables, mais les stomatites auriques ont des caractères bien particuliers.

Sur 400 malades de Dumarest la stomatite ne fut observée que 6 fois.

La stomatite survient généralement au milieu d'une série d'injections de sels d'or, quand l'organisme a déjà emmagasiné une certaine quantité du médicament, mais elle peut être précoce ou même très tardive. Généralement elle survient seule, mais elle peut être associée à d'autres incidents surtout cutanés. Elle consiste en lésions diffuses avec ulcérations punctiformes ou cratéiformes d'aspect blanc et tomenteux.

Trois caractères particuliers lui ont été désignés :

a) La fréquente étendue des lésions ; contrairement aux autres stomatites habituellement limitées la stomatite aurique peut envahir la langue, la face interne des joues, les amygdales, le voile du palais et les lèvres.

b) La couleur blanchâtre ; elle est lichénoïde et épithéliale, d'après Gaté ; dans d'autres circonstances la stomatite épithéliale est entourée par des lésions leucokératosiques.

c) La stomatite est douloureuse et provoque un état dysphagique ; l'alimentation est pénible, la mastication devient parfois difficile.

La stomatite évolue progressivement. Le premier stade érythémateux est caractérisé par une sensation d'excoriation ou par une dysphagie gênante accompagnée d'une rougeur des amygdales et du voile du palais. Ensuite on voit apparaître sur de nombreux points de la muqueuse buccale, des érosions superficielles, épithéliales, auxquelles s'ajoutent des lésions blanchâtres d'un aspect lichénien ou leucokératosique. Enfin les couvercles se détergent pour faire place à des ulcérations superficielles qui se cicatrisent une semaine ou quinze jours plus tard. Une variété d'auride très grave est dite

térébrante, qui creuse les gencives, les amygdales, le voile du palais, les joues et la langue.

Mais la stomatite n'évolue pas toujours ainsi ; elle reste généralement bénigne ; la leucoplasie est parfois notée.

Léon Bernard a cité un cas d'ulcérations palatines très profonde et a publié aussi un cas de stomatite érythémato-pultacée avec glossite marginale ulcéreuse très douloureuse.

Citons encore l'hydroa buccal caractérisé par l'éclosion de bulles très nombreuses sur la langue, les joues, le voile du palais.

2° *Accidents cutanés* : ils apparaissent généralement après un certain nombre d'injections.

Il sont essentiellement polymorphes.

a) *Erythèmes*. Le plus léger est un érythème fugace sur le tronc et les membres apparaissant en éléments maculeux, rosés, morbilliformes qui s'évanouissent très rapidement, ou bien un simple placard érythémateux localisé « d'alarme » au pli du coude, du côté de la dernière injection, accompagné d'une élévation thermique.

On peut décrire un érythème aurique du 9^e jour qui, cliniquement et chronologiquement, rappelle l'érythème du 9^e jour que Milian a décrit chez les malades traités par le novarsénobenzol.

Citons aussi des érythèmes fébriles avec symptômes généraux infectieux avec frisson, vomissements, diarrhée, localisés d'abord ou d'emblée généralisés, prurigineux, à type rubéolique ou scarlatineux, accompagnés ou non d'énanthème bucco-pharyngé, avec adénopathies cervicales, se terminant par une desquamation furfuracée ou squameuse en deux ou trois jours.

b) *Erythrodermies*. Ce sont des érythrodermies érythémato-squameuses ou vésiculo-oedémateuses localisées de préférence à la paume des mains ; érythrokératodermies palmaires bilatérales observées par Gougerot et Burnier. Mais cette complication est plus souvent généralisée. Bezançon, Braun et Azoulay ont décrit « son apparition sous forme d'érythème, son extension en tache d'huile, son aspect constitué par des plaques ortiées qui évoluent sur un fond d'oedème et de congestion intense », accompagnés de signes généraux (bouffissure du visage et des paupières, fièvre élevée, prostration intense) durant de 5 à 6 semaines et se terminant par une desquamation large en épaisses squames.

Citons les érythrodermies exfoliantes dans lesquelles la mort peut survenir.

c) *Purpuras* : Des cas de purpuras sont notés ; on a observé un syndrome de purpura hémorragique mortel.

d) *Prurit et urticaires*. Prurit siégeant de préférence aux extrémités ; éruption urticarienne presque toujours fugace et bénigne, localisée généralement sur le cou ou sur le poignet, rarement accompagnée d'une élévation thermique.

e) *Dermites eczématiformes* : On a observé des cas d'eczéma séborréique. Dumarest et Mayer ont cité un cas d'eczéma séborrhéique impétiginisé. Sayé observa des dermites qui au cours des injections suivantes se généralisaient à toute la superficie du corps. L'éruption se caractérisait par le polymorphisme évolutif et la coexistence d'oedème avec exsudation extrêmement abondante.

f) *Accidents rares* : Parmi les accidents rares ont été

notés : des éruptions lichénoïdes qui débutent comme un banal érythème, des éruptions papuleuses, des granulomes annulaires, des pigmentations localisées ou généralisées (mélanodermies) avec lésions du chorion, semblables à celles qu'on observe dans l'argyrose. Ce sont enfin les éruptions de la variété des tuberculides, papulo-nécrotiques notamment.

C) *Accidents gastro-intestinaux*

Nous avons déjà noté quelques symptômes gastro-intestinaux dus au choc, tels que : les nausées, l'inappétence, les vomissements, la diarrhée. Les accidents gastro-intestinaux sont en général bénins, mais ils sont les plus fréquents. Les troubles digestifs peuvent être tardifs et durables. L'anorexie, l'inappétence, les vomissements, la diarrhée peuvent entraîner une perte de poids permanente.

Les malades se plaignent parfois de douleurs post-prandiales, de digestions très lourdes.

Des cas de vomissements bilieux persistants sont notés. Parfois on peut observer une constipation opiniâtre. « On notait des hémorragies intestinales (Faber, Würtzen...) ou des crises d'entérocolite caractérisées par des douleurs abdominales, du ténesme, des épreintes, des évacuations muqueuses. » La diarrhée est le trouble le plus ordinaire. Elle est paroxystique ou persistante, légère ou profuse, et quelquefois rebelle à toute thérapeutique. Parfois unique et non récidivante, parfois unique et récidivante après chaque injection, dans d'autres cas elle est unique mais prolongée pendant quelques jours ou une semaine.

On se trouve parfois en présence d'un syndrome in-

testinal plus complet avec des douleurs sourdes dans une fosse iliaque, avec des coliques, ou avec un état subfébrile et une diarrhée rebelle.

Accidents hépatiques : ils sont rares ; ils peuvent se manifester par des sensations douloureuses post-prandiales dans l'hypochondre droit sans aucune association de signes d'insuffisance hépatique. Parfois le foie est augmenté de volume. Mais des cas d'ictère ont été observés ; nous avons déjà mentionné l'ictère noté par Bezançon.

D) *Accidents rénaux* : Ces accidents peuvent aller de l'albuminurie simple jusqu'à la néphrite toxique. L'albuminurie peut être simplement passagère ou persistante ; elle peut être accompagnée d'une cylindrurie granuleuse très marquée. Signalons les polyuries, les oliguries riches en albumine et les dysuries. Plus rarement les réactions rénales peuvent se manifester d'une façon plus intense et constituer une néphrite à symptomatologie plus complète. Nous avons déjà cité les néphrites observées par Léon Bernard et Sergent.

Mais dans la règle l'albuminurie est un incident, sans plus, de la crysothérapie. Et si elle a effrayé les expérimentateurs de la première heure, actuellement les phtisiologues ayant une grande habitude des fortes doses d'or métal ne tiennent plus compte d'une albuminurie passagère pour la conduite de leur traitement.

E) *Accidents nerveux réflexes* : Nous en avons déjà énuméré dans les signes réflexes des accidents généraux de choc. Ce sont aussi des troubles vaso-moteurs, vaso-constricteurs chez les uns et vaso-dilatateurs chez les autres.

F) *Autres accidents* : On a rapporté des cas d'aggravation des lésions pulmonaires, mais il ne semble pas être démontré que l'aggravation soit due à l'influence médicamenteuse.

Parmi les autres accidents on note des douleurs articulaires, qui sont très rares.

Signalons enfin que l'on a rapporté des accidents divers observés au cours de l'aurothérapie, mais, que la plupart des auteurs ont hésité à attribuer la cause de leur apparition au traitement. C'est ainsi qu'on a noté des métastases ganglionnaires ; des attaques pseudo-rhumatismales, de la rachialgie, des névrites avec courbature, des névralgies et des troubles des réflexes ; des troubles sensoriels, des conjonctivites catarrhales, bulbiaires ou phlycténulaires, des hémorragies rétinienne et des cas d'otite moyenne spécifique ; des processus suppuratifs de la peau ; des troubles psychiques et des cas d'anémie grave revêtant une allure pernicieuse ; et enfin des hémoptysies et des épistaxis.

Après avoir énuméré tous ces accidents, nous nous proposons de les classer selon la date de leur apparition immédiate ou tardive après l'injection :

A) *Accidents immédiats*. Ces accidents peuvent apparaître même pendant l'injection. Ce sont les nausées, les vomissements, les lipothymies et les phénomènes de collapsus cardiaque.

B) *Accidents survenant quelques instants après l'injection*. Ces accidents sont des bouffées de chaleur, des strictions de la gorge, des troubles vaso-moteurs et les autres accidents généraux de choc.

C) *Accidents tardifs*. Tous les autres accidents apparaissent plus ou moins tardivement. Notons que les acci-

dents cutanéomuqueux sont généralement plus tardifs que les autres.

Nous avons donné une simple revue aussi complète que possible de tous les phénomènes d'intolérance signalés jusqu'à présent. Mais il est, du reste, bien entendu qu'ils ne peuvent pas figurer sur le même plan. Les uns infiniment rares, les autres d'une bénignité extrême peuvent être négligés dans la pratique de l'aurothérapie.

Nous rapportons une statistique des accidents des sels d'or de M. Ameuille. Cette statistique démontre la bénignité des accidents dans la plupart des cas..

*Statistique des accidents de l'aurothérapie
sur 214 malades (1)*

214 malades traités par les sels d'or et observés pendant toute la durée du traitement.

121 cas de phénomènes d'intolérance.

Dans 10 cas seulement l'interruption du traitement fut nécessaire.

60 cas de troubles digestifs.

29 cas de prurit et d'érythème passagers.

3 érythèmes graves.

13 stomatites.

7 cas de troubles vaso-moteurs.

2 cas de douleurs articulaires.

2 cas d'asthénie.

3 poussées fébriles.

(1) Due à l'obligeance de M. Ameuille.

PRÉVENTION DES ACCIDENTS DE L'AUROTHÉRAPIE

Le premier moyen préventif contre les accidents de l'aurothérapie fut proposé par les médecins danois ; partant du principe d'une théorie toxinhémique des accidents ils préparèrent un sérum anti-tuberculinique et préconisèrent l'emploi simultané des injections de ce sérum et des sels d'or. Mais des expériences semblaient démontrer que ce sérum n'était pas spécifique contre le choc tuberculinique et que, injecté à des animaux, il ne les protégeait pas contre une injection ultérieure de vraie tuberculine ; les accidents présentés par les animaux traités et par les témoins étaient absolument superposables. Mais même en admettant l'action spécifique de ce sérum contre le choc tuberculinique, son usage serait superflu du moment qu'on attribue les phénomènes toxiques des sels d'or, non pas à une intoxication tuberculinique, mais à une intoxication métallique. Et d'ailleurs, cette méthode n'est pas dépourvue du risque d'ajouter une intoxication sérique à l'intoxication métallique. De telles considérations firent rejeter en France l'administration de ce sérum dès le début de l'application des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

D'autres moyens préventifs furent donc proposés en

France ; ce sont la diminution des doses et les contre-indications qui devaient, d'après certains auteurs, éviter les réactions médicamenteuses. Dumaret et Mayer attribuaient les accidents aux doses élevées et préconisaient de n'employer que de petites doses et de ne pas dépasser 3 grammes comme quantité totale par série.

Mayer concluait « qu'il faut éviter les sels d'or chez les sujets porteurs de troubles digestifs légers, ou de lésions pulmonaires trop étendues, et qu'il faut les proscrire d'une façon absolue chez les malades atteints de troubles intestinaux, chez les albuminuriques, les hépatiques, les jeunes femmes sujettes à des tuberculoses congestives, les grands fébriles et les cachectiques. »

Léon Bernard et Mayer concluaient en 1929 qu'il ne faut pas hésiter à appliquer les fortes doses chez des malades fébriles, chez lesquels les doses élevées sont indispensables pour l'efficacité du traitement et ne provoquent que des incidents minimes et passagers. Chez les malades apyrétiques, au contraire, ils trouvaient que les doses élevées menaçaient d'accidents plus fréquents et plus graves. De même, Léon Bernard concluait qu'il ne faut pas instituer le traitement chez des malades en état de diarrhée ou d'albuminurie. Villaret, Bezançon et Imbert contre-indiquaient aussi le traitement par les sels d'or dans le cas d'existence de lésions rénales ou hépatiques.

Dernièrement, Ameuille et Klotz croient qu'à « l'heure actuelle nous ne savons pas encore bien nous servir de l'aurothérapie, nous n'en avons qu'une expérience très limitée, et on a déjà prétendu lui assigner des indications et des contre-indications. Y a-t-il donc des cas de paludisme où la quinine ne soit pas indiquée ? Des cas de syphilis qu'on laissera sans traitement ? » « Les fa-

meuses contre-indications de l'aurothérapie tirées de l'état des reins et du foie ne paraissent pas très consistantes. Quelle raison nous permet d'attribuer au foie ou aux reins les accidents d'intolérance ? Quels tests si certains avons-nous seulement pour établir que le foie ou les reins ne supporteront pas les sels d'or ? Nous ignorons tout des causes d'intolérance, et quand elle survient chez un malade nous n'avons aucun moyen de la prévoir, même par l'examen préalable le plus minutieux. » « Toute chimiothérapie comporte, de la part du médecin, une perpétuelle hésitation entre les doses toxiques et les doses efficaces ; l'écart entre les deux est assez marqué pour les médicaments usuels chez la plupart des malades. Il l'est aussi heureusement, bien qu'un peu plus restreint pour les sels d'or, chez la plupart des tuberculeux. » « Nous l'appliquons pour notre part à tous les cas qui se présentent à nous, sauf aux tuberculeux agonisants, et nous avons eu des résultats heureux même dans des cas qui paraissaient désespérés. » « Les accidents d'intolérance n'ont pas augmenté de fréquence ni d'importance avec les doses. On pourrait presque dire qu'ils ont diminué. » « Evidemment, avec les doses fortes, nous avons eu des incidents d'intolérance, diarrhée, accidents cutanés ou muqueux, mais il ne paraît pas qu'ils soient plus fréquents qu'avec les doses faibles et leur importance nous paraît pouvoir être limitée si on arrête le traitement dès la première alerte : démangeaisons, éruption discrète, exulcération muqueuse, diarrhée minime, quitte à les reprendre aussitôt l'alerte terminée. » Léon Bernard partage l'opinion d'Ameuille « qu'il faut être très large à l'égard des contre-indications. En particulier les troubles intestinaux ne doivent pas arrêter, et même nous avons relevé

des résultats extrêmement favorables sur l'entérite de tuberculeux atteints de cette complication ».

Tout récemment Ameuille et Hinault écrivent dans le même esprit : « On a posé aussi comme contre-indication l'existence de lésions graves et étendues. Il ne semble pas qu'on puisse affirmer que l'aurothérapie est toujours néfaste dans ces formes et que dans ces formes elle n'ait jamais donné de résultat. Nous avons eu deux fois des résultats inattendus chez des malades qui paraissaient absolument désespérés. On a dit qu'il fallait éviter l'aurothérapie dans la tuberculose des diabétiques. Il paraît que les diabétiques sont moins tolérants que d'autres malades vis-à-vis des sels d'or, mais nous avons obtenu chez ces malades, à plusieurs reprises, des succès très appréciables. On a dit aussi généralement que les cas compliqués de tuberculose intestinale sont plus sujets que d'autres à avoir des accidents diarrhéiques. Etant donné qu'à l'heure actuelle, malgré tout ce qui a pu être dit sur le syndrome radiologique de la tuberculose ulcéreuse de l'intestin, nous sommes loin de pouvoir le diagnostiquer à coup sûr. Dans tous les cas, la contre-indication à tirer de son existence est bien difficile à poser. »

En réalité, dans différents pays on désire arriver à l'application de doses plus élevées. En Allemagne, Fischer déclare que c'est seulement par le traitement avec de fortes doses de tous les produits administrés (sels d'or) que l'on peut obtenir de bons résultats.

Knud Sécher reste naturellement aux doses très élevées et en adaptant la dose à la forme de la tuberculose, à son extension et au poids du malade il applique « immédiatement une dose qui est, dans la plupart des cas, de 1 centigr. par kilogramme du poids, pour l'aug-

menter ensuite ou la répéter aussitôt que l'état du malade, le cours des réactions, les règles, etc., le permettent. Les deux ou trois premières doses sont généralement administrées à deux jours d'intervalle, ensuite avec quatre, cinq ou six jours d'intervalle selon l'état du malade. » Knud Sécher croit que c'est une erreur de calculer la dose d'après la quantité totale de sanocrysine que l'on estime administrer, d'espacer les injections et d'augmenter lentement les doses pour éviter les réactions. Il croit « qu'en raison des dépôts d'or, il ne faut certainement pas administrer plus de 6 à 8 gr. en tout, mais la valeur thérapeutique dépend uniquement de l'effet de chaque injection en particulier. » « Et, lorsqu'une série de cliniciens, appartenant à des pays différents, ont communiqué qu'ils avaient obtenu de mauvais résultats, ceci est imputable, en premier lieu, à un dosage faux et presque toujours trop faible, en désaccord avec la base expérimentale du traitement. »

Il en résulte que la méthode d'éviter les accidents de l'aurothérapie par l'application de petites doses, et en tenant compte des multiples contre-indications, aboutirait à la diminution de l'efficacité du traitement et à la diminution du nombre des malades pouvant bénéficier de cette chimiothérapie ; ce qui enlèverait à l'aurothérapie beaucoup de sa valeur.

Sans vouloir nous engager dans la discussion des effets thérapeutiques des sels d'or par rapport aux doses employées et par rapport aux différentes formes de tuberculose soumises au traitement, nous nous permettrons d'exposer notre avis sur le rapport des doses et des réactions médicamenteuses.

Nous partageons volontiers l'avis de MM. Ameuille et Hinault que la toxicité des sels d'or est plutôt fonc-

tion d'une disposition individuelle particulière que de la dose employée. Cette disposition individuelle comparable à celle que l'on observe au cours de la chimiothérapie de la syphilis serait à la base de cette intolérance médicamenteuse. Ainsi on ne pourrait pas prévoir les cas où l'intolérance au médicament se manifesterait.

On a observé les mêmes réactions chez les uns avec les doses fortes, et avec les quantités les plus minimales de sels d'or chez les autres. De même, cette intolérance devrait être toujours plutôt attribuée à cette disposition individuelle qu'à la valeur fonctionnelle des organes à laquelle plusieurs médecins ont voulu attribuer une importance primordiale. C'est ainsi que l'on a observé une tolérance parfaite du médicament même chez les malades porteurs de tares hépatiques, rénales, intestinales ou autres. Dans deux observations de M. Ameuille, que nous citons (n° 1 et 2), les malades ont très bien toléré les sels d'or malgré la présence dans les urines de sucre ou d'albumine ; l'albuminurie coexistait même avec de l'oedème et de la bouffissure du visage. Dans d'autres cas les sels d'or ont donné de bons résultats chez des diabétiques et ont été bien tolérés. Dans un cas de M. Hinault le traitement par les sels d'or a même fait disparaître des éléments psoriasiques (obs. n° 5).

Nous croyons que même dans les cas de lésions hépatiques, rénales ou intestinales le traitement par les sels d'or ne doit pas être rejeté a priori. Un maniement plus délicat de la méthode et une observation attentive de l'allure du traitement y est naturellement indispensable, mais la contre-indication ne devrait être posée qu'après constatation d'intolérance médicamenteuse.

Dans tous les cas on peut naturellement observer quel-

ques incidents survenant dès le début ou au cours de l'institution de la médication. Mais la prévention devra essentiellement consister à ne pas laisser évoluer les incidents bénins en accidents plus graves. Lors de la première alerte : apparition d'un prurit, diarrhée ou d'un autre symptôme « d'alarme » le traitement doit être suspendu. Il ne devra être repris qu'après régression des premiers incidents. Mais, quand l'intolérance médicamenteuse se répète à plusieurs reprises provoquant des accidents assez gênants, le traitement doit être définitivement abandonné.

Mais insistons sur la nature passagère fréquente des incidents ; certaines dispositions individuelles particulières peuvent être simplement momentanées. Cette nature passagère des incidents, nous avons pu la retrouver dans plusieurs observations de M. Ameuille ; un prurit léger apparaît au début, un érythème fugace, une diarrhée, mais après interruption momentanée du traitement ces incidents régressent pour ne plus apparaître au cours des injections ultérieures.

Insistons aussi sur la nature bénigne de ces incidents, qui ne doivent pas trop effrayer le médecin. Dans notre observation n° 3 le traitement est repris, après interruption, malgré la persistance d'une légère stomatite qui régresse progressivement malgré la continuation du traitement. Dans notre observation n° 6 le traitement n'influe pas non plus sur une leucoplasie, ni dans le sens de l'aggravation, ni dans le sens de l'amélioration.

En ce qui concerne la posologie signalons que dans toutes les observations de M. Ameuille, que nous avons étudiées et qui nous ont servi de base pour notre étude, une posologie assez élevée a été appliquée : 10 grammes environ de sels d'or furent généralement administrés

par série, en raison de deux injections par semaine ; de 0,25 grammes par injection au début de la série on passait rapidement à 0,50 pour terminer la série dans la plupart des cas en raison d'un gramme par injection. Comme nous l'avons déjà signalé, sauf des cas très rares, le traitement, suspendu parfois momentanément à la suite de l'apparition de certains incidents, a pu être mené jusqu'à la fin sans causer d'accidents sérieux.

TRAITEMENT

Le traitement des accidents des sels d'or doit être essentiellement préventif. En présence des accidents déclenchés, le traitement doit consister avant tout en interruption des injections. Ceci est déjà suffisant dans plusieurs cas d'intolérance médicamenteuse momentanée, et on peut assister dans la suite à la régression complète des manifestations réactionnelles qui n'apparaîtront plus au cours des injections ultérieures. Mais nous ne sommes pas désarmés contre les accidents de l'aurothérapie qui nécessitent un traitement spécial.

Nous ne croyons pas nécessaire de passer en revue le traitement de tous les accidents possibles, cela nous demanderait d'envisager un nombre considérable des différentes manifestations toxiques et d'indiquer une thérapeutique spéciale à chacune. D'ailleurs il est évident que suivant les cas d'albuminurie, d'un syndrome intestinal, des troubles hépatiques, des accidents cutanés ou d'autres, un régime spécial ou une médication appropriée doivent être appliqués.

Nous réfutons naturellement l'emploi du sérum anti-tuberculinique préconisé par les Danois ; nous avons déjà exposé les raisons pour lesquelles ce sérum ne fut pas considéré comme un moyen curateur spécifique des accidents de l'aurothérapie ; son emploi n'est pas d'ailleurs exempt de danger.

Mais nous rappelons que la pratique de l'aurothérapie rencontre rarement tous ces multiples accidents que nous avons énumérés. Généralement ce sont une diarrhée, une stomatite légère ou un prurit, qui viennent compliquer le cours du traitement. Le choc qui apparaît très rarement a pu être enrayé par l'administration de quelques gouttes d'adrénaline.

Pour les accidents diarrhéiques et cutanéomuqueux, outre le traitement symptomatique, nous croyons utile d'avoir recours au chlorure de calcium par voie buccale, mais plus souvent, par voie intraveineuse, à l'extrait hépatique et splénique, à l'hyposulfite de soude ou de magnésium et à l'autohémothérapie en cas d'insuccès des autres médications.

OBSERVATION N° 1

(due à l'obligeance du Docteur Ameuille)

Hôpital Tenon

M. V. A., âgé de 20 ans, employé d'usine, entre à l'hôpital Tenon le 4 juin 1930 pour une tuberculose ulcéreuse et multinodulaire du lobe supérieur droite et multinodulaire discrète de l'apex gauche. Le début de la maladie remonte au mois de janvier 1930. En ce moment on note l'apparition d'une toux sèche et de l'amaigrissement. Le 27 mai, le malade fait une légère hémoptysie, la température monte à 38° le soir ; il existe des sueurs nocturnes, mais il n'y a pas de diarrhée ni d'anorexie. On trouve les bacilles de Koch à l'examen des crachats. Le malade présente en ce moment un oedème de la face et une albuminurie légère. L'urée sanguine est de 0 gr. 40 ‰. L'urée dans les urines est de 22 gr. 7 par litre par 24 heures. Le 23 juin on soumet le malade au traitement aurique et le 25 juin on pratique un pneumothorax droit. Il reçoit une série de 10 gr. 55 de crisalbine, qui est bien supportée. Le traitement est terminé le 1^{er} janvier 1931. L'état général est en ce moment très amélioré ; on note l'absence de B. K. à l'examen direct et après homogénéisation.

On revoit le malade le 7 février 1931. L'examen des urines révèle toujours l'existence d'une légère albuminurie (tube d'Esbach 0 gr. 25), l'état général se maintient bon.

OBSERVATION N° 2

(due à l'obligeance du Docteur Ameuille)

Hôpital Tenon

M. P..., âgé de 31 ans, entre à l'hôpital le 9 février 1931 pour une tuberculose pulmonaire droite.

A l'entrée, la température oscille entre 37°4 et 38°6. Le 14 février l'examen des urines révèle l'existence de sucre, pas d'albumine, pas de corps acétoniques. Le 16 mars on commence le traitement aurique qui est interrompu le 17 avril à la suite d'apparition d'une éruption sur la face et sur les cuisses.

Le 26 avril, après la régression complète de l'éruption, on reprend le traitement.

En tout, le malade reçoit 9 gr. 10 de crisalbine. A part l'éruption on ne note aucun autre accident et la glucosurie persistante ne semble pas être influencée par le traitement.

OBSERVATION N° 3

(due à l'obligeance du Docteur Ameuille)

Hôpital Tenon

M. Le M..., âgé de 29 ans, entre à l'hôpital le 26 décembre 1930, porteur d'un oléothorax droit.

Le 6 février 1931 on commence le traitement par la crisalbine en raison de 0 gr. 50 deux fois par semaine.

Le 27 mars, à la 15^e injection, on note l'apparition d'une stomatite et on interrompt le traitement jusqu'au 14 mai.

La stomatite régresse, mais ne disparaît pas complètement ; on reprend néanmoins le traitement, en commençant par 0 gr. 25 pour reprendre le 0 gr. 50 à la seconde injection.

Le 28 mai on note toujours l'existence de quelques

plaques d'énanthème léger du côté gauche, le traitement est continué régulièrement sans autres incidents et sans influence fâcheuse sur la stomatite.

OBSERVATION N° 4

(due à l'obligeance du Docteur Ameuille)

Hôpital Tenon

M. B., âgé de 38 ans, entre à l'hôpital le 19 septembre 1930 avec une tuberculose mixte surtout ulcéreuse et multinodulaire localisée : à droite, au niveau du tiers moyen du poumon autour de la scissure, à gauche, au deux tiers supérieur avec de petites pertes de substances disséminées dans toute la moitié supérieure du poumon. La température oscille entre 37°5 et 38°5. L'examen des crachats révèle l'existence de B. K.

On met le malade au traitement aurique le 23 septembre, en commençant par 0 gr. 10 de cristalbine le premier jour, 0 gr. 25 les 3 piqûres suivantes et 0 gr. 50 à la cinquième piqûre.

Le 17 octobre, après la sixième piqûre, perte de l'appétit, vomissements, poussée fébrile, léger prurit. Le 21 octobre, à la septième piqûre, ayant atteint 2 gr. 35 de cristalbine, on est obligé d'interrompre le traitement car les vomissements deviennent très abondants, le prurit est intense au niveau des pieds et des mains, pas de diarrhée. Le 23 octobre, apparition d'une éruption faciale qui se généralise bientôt à tout le corps. Sur la langue apparaissent en même temps des placards surélevés. Le prurit persiste.

On institue le traitement des accidents : l'extrait hépatique, l'hyposulfite de soude per os, enfin l'auto-hémothérapie, en raison de 5 c. c. par piqûre.

A la suite de ce traitement la régression de tous les accidents est manifeste.

OBSERVATION N° 5

(due à l'obligeance du Docteur Hinault)

M. F..., âgé de 27 ans, porteur d'un pneumothorax artificiel gauche a fait à plusieurs reprises des poussées de psoriasis.

En février 1931, bilatéralisation de la lésion, coïncidant avec l'apparition des éléments psoriasiques aux bras et au cuir chevelu. On soumet le malade à la médication aurique en commençant par des petites doses puis en passant rapidement à 0 gr. 50, deux fois par semaine. En très peu de temps on note une amélioration marquée des lésions pulmonaires et une régression manifeste des éléments psoriasiques.

OBSERVATION N° 6 -

(due à l'obligeance du Docteur Hinault)

M. T. H..., âgé de 18 ans, entre au sanatorium le 18 juillet 1925 avec une tuberculose ulcéro-caséuse excavée du sommet gauche. On commence le traitement par les sels d'or le 11 décembre 1925 et jusqu'au 26 février 1926 il reçoit 9 gr. 25 de sanocrysine. En ce moment on interrompt le traitement à cause de l'apparition des plaques blanchâtres intrabuccales, qu'une biopsie a révélé être des plaques de leucoplasie typique.

On reprend le traitement au mois de mai en raison de 0 gr. 75 tous les 5 jours. Le malade reçoit ainsi une deuxième série de 7 gr. 50 de sanocrysine ; la leucoplasie ne semble pas être modifiée par le traitement ni dans le sens de la régression ni dans le sens de l'aggravation, mais le malade a guéri complètement sa lésion du sommet gauche.

CONCLUSIONS

1. Des accidents de différents ordres peuvent être provoqués par l'emploi des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire : des accidents généraux de choc, des accidents cutanéomuqueux, gastro-intestinaux, rénaux et nerveux réflexes. Ils peuvent réaliser toute une gamme de formes, depuis les formes les plus légères jusqu'aux formes les plus graves ; des cas mortels exceptionnels ont même été rapportés. Il importe d'insister sur ce que ces différents accidents ne doivent pas figurer sur le même plan ; les uns sont infiniment rares, les autres sont d'une bénignité telle qu'ils méritent plutôt le nom d'incidents.

2. Pour les auteurs danois les accidents seraient dus aux propriétés bactéricides des sels d'or à l'égard du bacille de Koch ; ces propriétés entraîneraient la lyse des bacilles et la mise en liberté de toxines. Ils préconisaient donc pour combattre ces accidents l'administration simultanée d'un sérum antituberculinique. Pour les auteurs français il s'agirait par contre d'une intoxication métallique ; ils n'utilisaient donc jamais le sérum des Danois.

3. En ce qui concerne l'influence des doses employées sur l'apparition des accidents les avis divergent. Cer-

tains considèrent que les doses élevées sont indispensables pour l'efficacité du traitement et n'influent ni sur la fréquence ni sur la gravité des accidents. D'autres au contraire attribuent une grande importance aux doses employées et préconisent l'emploi des doses faibles pour éviter les réactions médicamenteuses. Il nous semble que l'apparition des accidents est due plutôt à une prédisposition individuelle particulière qu'à la dose employée.

4. De même les avis divergent sur les contre-indications de l'emploi des sels d'or. Nous croyons que même en cas de tares hépatiques, rénales et intestinales l'emploi des sels d'or ne doit pas être rejeté a priori, car les sels d'or ont été parfois employés dans ces cas et ont donné de bons résultats. Le traitement nécessite cependant un maniement de la méthode plus prudent et une observation attentive de la résistance de l'organisme. La contre-indication s'impose par la constatation d'intolérance médicamenteuse.

5. La prévention des accidents de l'aurothérapie consiste à ne pas laisser évoluer les incidents en accidents plus graves. Dès la première alerte : apparition d'un prurit, diarrhée, etc... le traitement doit être suspendu. On ne le reprendra qu'après disparition de tout signe d'intolérance médicamenteuse. En cas d'intolérance absolue le traitement doit être abandonné.

6. Le traitement des accidents de l'aurothérapie est essentiellement préventif. En présence d'accidents déclenchés le traitement devra consister avant tout en interruption des injections. En outre pour les différents

accidents un traitement symptomatique s'imposera. Pour combattre la diarrhée et les accidents cutanéomuqueux, qui sont des réactions médicamenteuses les plus fréquentes, il est utile d'avoir recours au chlorure de calcium, à l'extrait hépatique et splénique, à l'hyposulfite de soude et à l'autohémothérapie.

Vu :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu :

Le Président,

LÉON BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMEUILLE (P.) et KLOTZ (J.). — Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire. Indications, dosage, résultats. (*Bulletin et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 8 déc. 1930, p. 1759.)
- AMEUILLE (P.) et HINAULT (V.). — Efficacité de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire. (*Bullet. Médical*, 21 février 1931, p. 111.)
- BERNARD (Léon). — A propos du traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium. (*La Vie médicale*, 10 janvier 1931, p. 17.)
- L'aurothérapie de la tuberculose pulmonaire (deuxième série de faits). (*Paris Médical*, 7 janvier 1928, p. 14.)
- Etude résumée d'une première série de cas de tuberculose pulmonaire traités par le thiosulfate d'or et de sodium. (*Presse Médicale*, 17 avril 1926, p. 481.)
- Même article. — *Revue de la tuberculose*, Séance du 9 janvier 1926, p. 172.
- BERNARD (Léon) et MAYER (Ch.). — Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium. (*Presse Médic.*, 29 mai 1929, p. 705.)
- BECKMAN (A.). — Comment doivent être interprétées les manifestations réactionnelles après la sanocrysine. (*Beitr. zur Klin. tuberkulose*, 25 nov. 1926.)
- BEZANÇON (F.). — L'action thérapeutique du thiosulfate d'or et de soude (sanocrysine). Notions nouvelles sur le parasite de la tuberculose. Essais récents de thérapeutique. (*La Médecine*, juin 1926.)
- BEZANÇON (F.) et COUBLAT (P.). — Le livre de Holger Mollgaard sur la chimiothérapie de la tuberculose et le traitement par la sanocrysine. (*La Médecine*, mai 1925, p. 610.)

- British Medical Journal*. — The dangers of sanocrysine treatment, 1925, n° 3373, p. 352.
- BONAFÉ et MOLLARD (H.). — Syndrome purpurique au cours de la chrysothérapie. (*Hauteville-Lompnes Méd.*, avril 1930, p. 19.)
- BUENDIA (R.). — Préparation du malade pour le traitement à la sanocrysine. (*L. Prog. de L. Clin.*, août 1927.)
- CLUSKEY (K.-L.) et EICHELBERGER. — Etudes urinaires cliniques chez les tuberculeux pulmonaires par le traitement à la sanocrysine. (*Americ. Journ. tuberc.*, sept. 1927.)
- CORDIER, GAILLARD et CARLE (Société méd. des Hôpit., *Lyon Médical*, 19 février 1929, p. 731).
- CAUSSADE et TARDIEU (A.). — Les maladies du poumon et l'infection tuberculeuse « Aurothérapie ». (*Le Monde médical*, 1^{er}-15 mars 1931, p. 177.)
- DUMAREST. — Foie et chrysothérapie. (*Hauteville-Lompnes Médic.*, n° 3, p. 36, juillet 1930.)
- DUMAREST et MAYER. — Sur un cas d'impétigo provoqué par les sels d'or. (*Hauteville-Lompnes Méd.*, avril 1930, p. 20.)
- DUMAREST. — Troubles cardiaques imputables à la sanocrysine. (*Hauteville-Lompnes Méd.*, avril 1930, p. 20-21.)
- GOUGEROT et CARTEAUD. — Erythrodermie aurique précoce (Soc. franç. de dermat. et de syphiligr., Séance du 13 nov. 1930).
- GRUENFLD. — Observations du traitement de la tuberculose pulmon. par la sanocrysine. (*Améric. Journ. tuberc.*, sept. 1927.)
- JACOB et DOUDAG. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la chrysalbine. (*Bullet. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 mai 1930.)
- LEBEUF (F.) et MOLLARD (H.). — Morphologie des aurides, essai de classification. (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, VII^e série, t. II, n° 2, février 1931, p. 214.)
Les aurides muqueuses et cutanées. (*Presse Médicale*, 13 sept. 1930, p. 1239.)

- LEBEUF, MOLLARD et PEIGNÉ. — Accidents graves dus à l'aurothérapie. (*Bull. de la Soc. de Thérap.*, n° 5, 1930, p. 100.)
- MAYER (Ch.). — Le thiosulfate double d'or et de sodium dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (Thèse de Paris, 1927.)
- MOLLARD (H.). — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (Thèse de Lyon, 1929.)
- RIST (E.), ROLLAND (J.), COULAND (E.), HIRSCHBERG (F.) et TRIBOULET (F.). — Essais de traitement de la tuberculose par l'aurothiosulfate de soude. Travail du service et du laboratoire du Docteur E. Rist à l'hôpital Laënnec. (*Revue de la Tuberculose*, Séance du 9 janvier 1926, p. 214.)
- RAMEL et MICHAUD. — Des manifestations cutanées consécutives à la sanocrysine. (*Schweizerische Medizin. Wochenschrift*, 1927, n° 13.)
- SERGEANT (E.), BORDET (F.), DURAND (H.) et KOURILSKY (R.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine. (*Revue de la tuberc.*, 9 janvier 1926, p. 196.)
- SECHER (Knud). — Traitement de la tuberculose par la sanocrysine ; dosage et résultats. (*Presse Médicale*, 17 dé. 1930, p. 1738.)
- VILLARET (M.), BESANÇON (J.), IMBERT. — Etude critique sur le traitement de la tuberculose par la sanocrysine. (*Le Progrès Médical*, 5 février 1927, p. 193.)

